


Autor(id): Liltih Napp, Liisa Leppik


Küsimus: Kas ATH diagnoosiga täiskasvanutel kasutada ravimite kombinatsiooni kesknärvisüsteemi stimulant + atomoksetiin või muud kombinatsiooni parema ravitulemuse saamiseks?

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kesknärvisüsteemi stimulantid + atomoksetiin	muud kombinatsiooni	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		


Ravimikasutuse järgimine - metüülfenidaat ja atomoksetiin vs nende kombinatsioon

1 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^{a,b,c,d}	väike	suur ^{e,f}	suur ^g	puudub	929 osalejat vanuses 2-74 eluaastat. Patsiendid olid jaotatud nelja gruppi: ravi ainult atomoksetiiniga (MPH), ravi ainult metüülfenidaadiga (kiire toimega, pika toimega või osmootse vabanemisega) (MPH), mõlema ravimiga kokku puutunud kuid kasutanud eraldi (SEP) ning viimaseks kombinatsioonid (atomoksetiin+metüülfenidaat) (COM). Patsient loeti ravile allunuks (1) kui ta külastas haiglat kümme või enam korda või järjest kuus kuud, ja (2) ravimite omamise suhe ≥ 0.8 . ATX grupis 146 (15,7%), MPH grupis 627 (67,5%), SEP grupis 106 (11,4%) ja COM grupis 50 (5,4%) patsienti. Ravimi järgimise mõju analüüsimisel näitasid monoteeraapiate rühmad oluliselt suuremat ravimi kasutamise katkestamise riskisuhet kui rühm COM ja SEP. Võrdlusgrupiks ATX ja MPH ehk HR=1, HR(COM)=0,39 95% CI (0,27-0,57), p < 0.0001, HR(SEP)=0,57 95% CI (0,45-0,73), p < 0.0001	 Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------------	-------	---------------------	-------------------	--------	---	--	------------

Ravimikasutuse järgimine - metüülfenidaat ja atomoksetiin vs nende kombinatsioon (mehed vs naised)

1 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^{a,b,c,d}	väike	suur ^{e,f}	suur ^g	puudub	929 osalejat vanuses 2-74 eluaastat. Patsiendid olid jaotatud nelja gruppi: ravi ainult atomoksetiiniga (MPH), ravi ainult metüülfenidaadiga (kiire toimega, pika toimega või osmootse vabanemisega) (MPH), mõlema ravimiga kokku puutunud kuid kasutanud eraldi (SEP) ning viimaseks kombinatsioonid (atomoksetiin+metüülfenidaat) (COM). Patsient loeti ravile allunuks (1) kui ta külastas haiglat kümme või enam korda või järjest kuus kuud, ja (2) ravimite omamise suhe ≥ 0.8 . ATX grupis 146 (15,7%), MPH grupis 627 (67,5%), SEP grupis 106 (11,4%) ja COM grupis 50 (5,4%) patsienti. Koostoimete osas oli COM grupis ravist kinnipidamine naistel oluliselt parem kui meestel. Mehed võrdlusgrupiks ehk HR(M)=1, HR(N)=0,19 95% CI(0,05-0,7).	 Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------------	-------	---------------------	-------------------	--------	---	--	------------

Prolongeeritud vabanemisega guanfatsiini ja lisdeksamfetamiin dimesülaadi kõrvaltoimed

1 ²	randomiseeritud uuringud	suur ^{a,i}	väike	suur ^k	suur ^{e,j}	puudub	42 tervet vabatahtlikku uuritavat vanuses 18-45, keskmine vanus 30,5 eluaastat. Kõrvaltoimed (Treatment-Emergent Adverse Events) GXR ükski - 7 patsiendil (17,5 %), pearinglus 5,0 %, posturaalne pearinglus 10,0 %, peavalu 7,5 % LDX ükski - 8 patsiendil (19,5 %), pearinglus 7,3 %, posturaalne pearinglus 2,4 %, peavalu 4,9 % GXR+LDX - 10 patsiendil (24,4 %), pearinglus 7,3 %, posturaalne pearinglus 0 %, peavalu 7,3 % Enamus kõrvaltoimedeid olid leebed (mild), kõrvaltoimete tõttu uuringu katkestamist ei olnud. LDX ja GXR koosmanustamisel olid eluliste näitajatele sarnased efektid kui LDX ükski manustamisel - tagasihoidlik pulsisageduse tõus, tagasihoidlik süstoolse ja diastoolse vererõhu tõus. GXR ükski manustamisel tagasihoidlik pulsisageduse langus, mis hakkas normaliseeruma pärast 6 h, tagasihoidlik süstoolse ja diastoolse vererõhu langus 12 tunniks. Kliiniliselt olulisi muutusi EKG-s ei täheldatud, kahel patsiendil esines EKG-s muutuseid - muutuva asukohaga aktsioonipotentsiaali teke kojas (wandering atrial pacemaker) 2 h pärast LDX manustamist, supraventrikulaarne arütmia 2h pärast GXR ja LDX koosmanustamist. Mõlemad asümptomaatilised, lahenesid spontaanselt, loeti leebeteks.	 Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	---------------------	-------	-------------------	---------------------	--------	---	--	------------

Prolongeeritud vabanemisega guanfatsiini ja prolongeeritud vabanemisega metüülfenidaadi kõrvaltoimed

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kesknärvisüsteemi stimulantid + atomoksetiin	muud kombinatsiooni	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ³	randomiseeritud uuringud	suur ^{h,j}	väike	suur ^k	suur ^{h,j}	puudub	38 tervet vabatahtlikku uuritavat vanuses 20-43, keskmine vanus 30,8 eluaastat. Kõrvaltoimed (Treatment-Emergent Adverse Events) GXR üksi - peavalu 5,4 %, pearinglus 2,7 %, posturaalne pearinglus 8,1 % MPH üksi - peavalu 10,5 %, pearinglus 5,3 %, posturaalne pearinglus 0 % GXR+MPH - peavalu 8,1%, pearinglus 2,7 %, posturaalne pearinglus 0% Enamus kõrvaltoimeid olid leebed (mild), kõrvaltoimete tõttu uuringu katkestamist ei olnud. Olulisi erinevusi kõrvaltoimete osas uuringugruppide vahel ei olnud. Esines üks tõsine kuid leebe raskusega kõrvaltoime (ortostaatiline sünnikoop) patsiendil 2 h pärast GXR üksi manustamist. GXR üksi manustamisel tagasihoidlik pulsisageduse langus, mis hakkas normaliseeruma pärast 6 h, tagasihoidlik vererõhu langus. MPH üksi manustamisel - tagasihoidlik pulsisageduse tõus, väike vererõhu tõus. GXR ja MPH koosmanustamisel pulsisageduse muutuste ja vererõhu muutuste suur varieeruvus. Kliiniliselt olulisi muutusi EKG-s ei avaldunud. Kahel patsiendil esines EKG-s muutuseid - ühel muutuva asukohaga aktsioonipotentsiaali teke kojas (wandering atrial pacemaker) ning teisel supraventrikulaarsed ekstrasüstolid 2 h pärast GXR ja MPH koosmanustamist. Mõlemad lahenedid spontaanselt, loeti leebeteks.			⊕○○○ Väga madal		

Ravimi efektiivsus (ATMX+ pikatoimeline stimulant) (järelkontroll: vahemik 35,1 nädalat kuni 41,1 nädalat; hinnatud millega: Adult ADHD questionnaire; Clinical Global Impressions–Severity)

1 ⁴	jälgimisuuringud	väga suur ^m	väike	suur ⁿ	väga suur ^o	puudub	2015.a. avaldatud retrospektiivne 2-keskeline haigusjuhtude ülevaade (chart review), kuhu kaasati perioodist 2011-2013.a. ATH diagnoosiga al 6-aastased lapsed ja täiskasvanud (keskmine vanus 25 aastat). Patsiendid võisid eelnevalt olla saanud mõnda ATH ravimit ning neil võis olla kaasuv psüühikahäire. Patsiendid jaotati 2 kohorti: monoterapia ATMX-ga vs kombinatsiooniterapia ATMX+ pikatoimeline stimulant. I vahehindamine toimus 50-100 päeva pärast kaasamist ning keskmine uuringu aeg monoterapia grupis oli 35,1 nädalat ning kombinatsioonravi grupis 41,1 nädalat. Keskmine atomoksetiini doos oli mõlemas rühmas soovitatust (1,2–1,4 mg/kg/die) madalam. Muuhulgas analüüsiti alagruppe, sh täiskasvanuid eraldi (monoterapia n = 43 ja kombinatsioonrühm n = 69), ning valiku nihke (selection bias) minimaliseerimiseks kasutati 'propensity stratification' meetodit. Leiti, et täiskasvanute ATMX monoterapia ja kombinatsioonrühma vahel puudus haigussümptomite raskusastme (CGI-S) osas erinevus (vähimruutude keskmine (least squares mean difference) = 0,115; 95% CI –0,250 - 0,481; p = 0,5322) ning puudus ka erinevus ADHD kogusümptomite osas (vähimruutude keskmine erinevus (least squares mean difference) = 5,819; 95% CI –12,2 - 23,83; p = 0,5223.		⊕○○○ Väga madal	CRITICAL
----------------	------------------	------------------------	-------	-------------------	------------------------	--------	--	--	--------------------	----------

Kõrvaltoimed (ATMX+ pikatoimeline stimulant) (järelkontroll: vahemik 35,1 nädalat kuni 41,1 nädalat; hinnatud millega: Adult ADHD questionnaire; Clinical Global Impressions–Severity)

1 ⁴	jälgimisuuringud	väga suur ^m	väike	suur ⁿ	väga suur ^l	puudub	2015.a. avaldatud retrospektiivne 2-keskeline haigusjuhtude ülevaade (chart review), kuhu kaasati perioodist 2011-2013.a. ATH diagnoosiga al 6-aastased lapsed ja täiskasvanud (keskmine vanus 25 aastat). Patsiendid võisid eelnevalt olla saanud mõnda ATH ravimit ning neil võis olla kaasuv psüühikahäire. Patsiendid jaotati 2 kohorti: monoterapia ATMX-ga vs kombinatsiooniterapia ATMX+ pikatoimeline stimulant. I vahehindamine toimus 50-100 päeva pärast kaasamist ning keskmine uuringu aeg monoterapia grupis oli 35,1 nädalat ning kombinatsioonravi grupis 41,1 nädalat. Keskmine atomoksetiini doos oli mõlemas rühmas soovitatust (1,2–1,4 mg/kg/die) madalam. Muuhulgas analüüsiti alagruppe, sh täiskasvanuid eraldi (monoterapia n = 43 ja kombinatsioonrühm n = 69), ning valiku nihke (selection bias) minimaliseerimiseks kasutati 'propensity stratification' meetodit. Leiti, et 191 patsiendist katkestas ravi monoterapia rühmas 35,4% patsientidest ning kombinatsioonrühmas 29,4%. Uuringu lõpuks esines kõrvaltoimeid 44%-il patsientidest . Sagedasemad kõrvaltoimed olid gastrointestinaalsed (iiveldus), psüühilised (depressioon, ärevus, ärrituvus, insomnia) . Uuringu keskel esines ärrituvust monoterapia rühmas oluliselt sagedamini (13,3% vs 0%), kuid erinevus kadus uuringu lõpuks ära.		⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	------------------	------------------------	-------	-------------------	------------------------	--------	--	--	--------------------	------------

CI: usaldusintervall

Selgitused

- Puudusid kontrollrühmad
- Autorid ei kasutanud ühtegi objektiivset mõõtmisvahendit, et hinnata sümptomite muutusi või ravivastuse määrasid.
- Autorid ei toonud eraldi välja, kas tegu oli lühi-, pika- või osmootse toimega metüülfenidaadiga.
- Üle 18aastaste patsientide puhul võib uuringuperioodi jooksul HIRA standardite muutuste tõttu olla probleeme andmete stabiilsusega.
- Artikkel ei uurinud ravimite efektiivsust ega kõrvaltoimeid.

f. Uuritavate seas alaealisi 692, mis moodustab 74,5% valimist.

g. Osade moodustatud gruppide valim üsna väike.

h. Pimendamata

i. Kohati jääb arusaamatuks, mitme patsiendi kohta andmed on esitatud, sest uuringus osalejaid näibolevat 42, kuid andmed ravimite manustamise kohta antud kuni 41 patsiendi kohta.

j. Uuring oli disainitud eeskätt preparaaside farmakokineetiliste koosmõjude mitte kliiniliste koosmõjude hindamiseks.

k. Ravimit manustati tervetele vabatahtlikele täiskasvanutele vanuses 18-45.

l. Väike valim, usaldusvahemikud puuduvad.

m. Avatud randomiseerimata uuring, kus alles andmeanalüüsis arvestati võimaliku valiku nihega (selection bias) kasutades 'propensity stratification' meetodit, mille tõttu jäeti 6 patsienti andmeanalüüsist välja.

n. Uuritavate keskmine vanus oli 25 aastat ning neil võis olla kaasuv psüühikahäire (sh autismspektri häire, intellektipuue, meeleoluhäire jne).

o. Väike valim. Lai usaldusvahemik.

Viited

1.Bahn GH, Seo K. Combined Medication with Stimulants and Non-stimulants for Attention-deficit/hyperactivity Disorder. Clin Psychopharmacol Neurosci; 2021.

2.Roesch B, Corcoran ME, Fetterolf J, et al. Pharmacokinetics of coadministered guanfacine extended release and lisdexamfetamine dimesylate. Drugs R D; 2013.

3.Roesch B, Corcoran M, Haffey M, et al. Pharmacokinetics of coadministration of guanfacine extended release and methylphenidate extended release. Drugs R D; 2013.

4.Clemow DB, Mason OW, Sarkis EH. Atomoxetine monotherapy compared with combination therapy for the treatment of ADHD: a retrospective chart review study. Expert Rev Neurother; 2015.